Les anémies hémolytiques congénitales

Généralités

- Congénitale: se manifeste des le plus jeune âge
- Anémies hémolytiques congénitales : anomalies génétiques de type

  Homozygote ou hétérozygote

  Dominant ou récessif,

  Gonosomique ou autosomique

- Structure du GR : membrane
  L'Hb
  enzymes: PK, G6PD…
  eau et électrolytes

L'Hb : Héme: 1atome fer + biliverdine
Globine: 4u 2alpha+2B (Hb A à 95%) Adulte
2alpha+2delta (HbA2 à 3,3%)
2alpha+2gamma (HbF Traces)

L'Hémolyse :

- Physiologique : Apres 120j (diminution capital enzymatique et des nutriments)

  Nbr GR détruits= nbr re synthétisés
- Pathologique = hyper hémolyse : inf a 120j

  Peut être due au

  GR lui-même : corpusculaire

  Environnement du GR: extra corpusculaire

Hyper hémolyse corpusculaire :

- Due a une anomalie de :

  La membrane : sphérocytose

  L'enzyme : PK, G6PD

  L'Hb : Hémoglobinopathies

- Destruction GR +++ tissulaire +++ rate (SPM)
- Tableau Chronique, triade : SPM/ Pâleur/Ictère

  (exception faite pour DG6PD)

Hyper hémolyse extra corpusculaire:

- Choc transfusionnel/septique…
- Destruction GR en intra vasculaire
- Tableau Aigu :

Dlr lombaire / urine sélecto/ signes de choc/ oligurie/hémoblobinemie/hémoglobinurie/

Haptoglobuline

(Exception faite pour les AH auto immune)

- **Biologie :**

toute Anémie Hémolytique est :

Régénérative (tx réticulocytes sup 100 000)

Bilirubine libre augmentée

Haptoglobine diminuée si aigue

AHC:

par anomalie de Hb / Mb/ Enzymatique

- Anomalie congénitale de l'Hb:

  Qualitative (hémoglobines C et S)

  Quantitative (B thalassémie+++/alpha thalassémie)

- Anomalie de la membrane du GR :

  la microspherocytose héréditaire (mdie de Minkowski chauffard)

- Anomalies Enzymatiques (déficit G6PD/PK)

AHC par déficit G6PD (Favisme) :

- Gonosomique liée au sexe :

garçon atteint/fille porteuse

(hétérozygote)+++/ atteinte (homozygote) ,rare

- Tableau AH aigue
- Hyper hémolyse lors de la consommation de fèves, de certains médicaments (ex : anti paludiques)

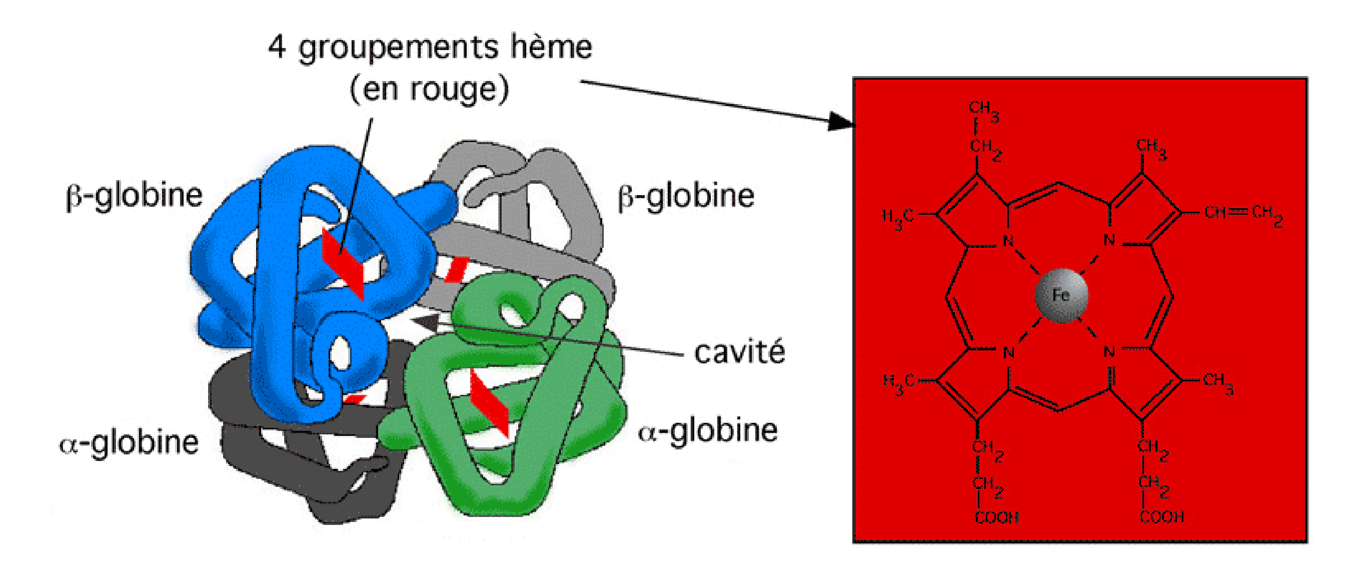
LA ß THALASSEMIE

DEFINITION:

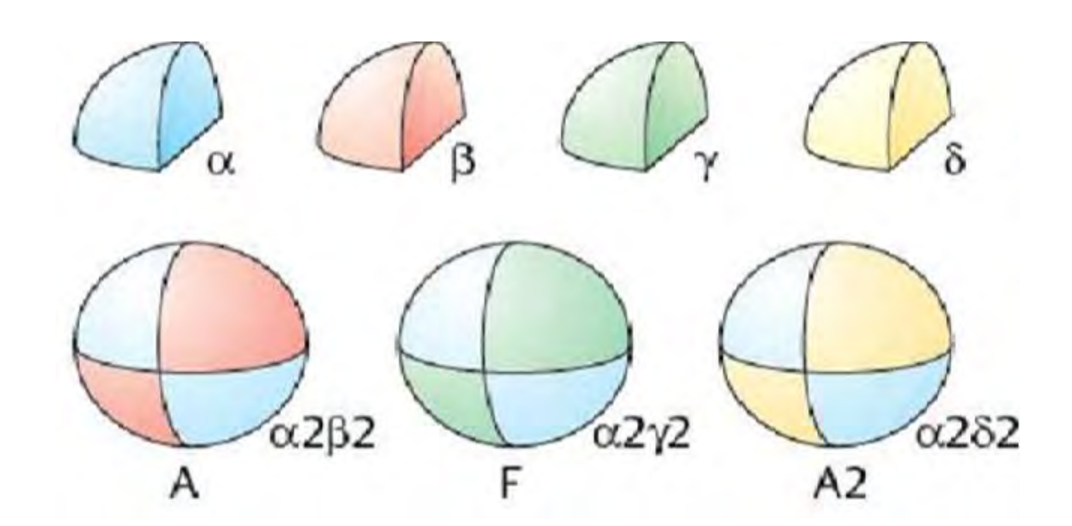
La ß thalassémie est une anémie hémolytique héréditaire à transmission autosomique récessive appartenant au groupe des hémoglobinopathies caractérisées par l'absence ou la diminution de la synthèse de la chaîne ß globine.

Structure de l'Hb

Hb est une métalloprotéine globulaire composée de 4 sous unîtes identiques 2 à 2 et unies entre elles par des liaisons de faible énergie .
chaque s/unité comprend un polypeptide associe à l'hème.



- **HbA:**2 chaînes alpha + 2 chaînes bêta + 4 molécules d'hème
- **HbF**:2 chaînes alpha + 2 chaînes gamma +4 molécules d'hème
- **HbA2:** 2chaines alpha +2 chaînes delta+4 molécules d'hème



Gênes codant pour les Hb

Chr11 → gènes bêta .

gènes gamma.

gène delta.

gène ipsilone.

Chr16 → gènes alpha.

HEMOGLOBINOGENESE

HB résulte de la synthèse équilibrée de l’hème et des chaînes de globines par action d’ érythropoïétine sur l’érythroblaste.

Commutation des HB

- ✓ Pendant la vie fœtale : HbF est majoritaire.
- ✓ A la fin de la vie fœtale : augmente HbA progressivement
- ✓ A la naissance : HbF=85%
  HbA=15%
  HbA2=0%
- ✓ Age de 6 à 12 mois :HbA =adulte
- ✓ 1ere année de vie :HbA2=adulte

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

On distingue :

A) ß thalassémie homozygote :

1 - Anémie de ***Cooley.***

2 - Forme intermédiaire.

B) ß thalassémie hétérozygote.

ß THALASSEMIE HOMOZYGOTE

1- Anémie de Cooley:

A- Clinique:

- Date de début :A partir de 6 mois.
- Triade d'hémolyse chronique:
  - PCM
  - ictère
  - HPM / SPM (Gros ventre)
- Faciès particulier < mongoloïde> = asiatique.
- Au niveau du crane « aspect en tour ».
- Anomalie d' implantation dentaire .
- Retard staturo – pondéral.

B- signes hématologiques :

1-hémogramme

-Anémie (4-7g/dl) microcytaire(VGM<60-80fl) hypochrome (CCMH<26) régénérative (2-6%)

- Hyperleucocytose (d'entraînement peut se voir) parfois leucopénie et /ou thrombopénie

2-Frottis sanguin:

-Hypochromie

-Poikilocytose et /ou anisocytose

3-Eléctrophorèse d'HB:

-HB F :50-90%

-HB A =5-45%(B+) ou absente (B°)

-HB A2 : normal ou élevée.

C- Signes radiologiques :

Téléthorax : cardiomégalie

Radio du crâne :aspect en « poils de brosse ».

Radio des membres :ostéoporose généralisée;

Trabéculations grossières

corticales minces

parfois fractures pathologiques

N.B : toutes ces anomalies peuvent ne pas apparaître si le diagnostic est fait précocement avec des transfusions correctes .





2- forme intermédiaire

C'est une ***définition clinique*** s'appliquant à des formes de β thalassémie homozygote atténuée.

A- clinique :

- Bonne tolérance de l'anémie.
- Activité ludique et scolaire normale.
- Croissance staturo -pondérale normale.
- Puberté retardée mais souvent complète.
- Anomalies morphologiques peuvent se voir .
- Splénomégalie .

B- signes hématologiques :

1- Hémogramme :

-Anémie microcytaire hypochrome régénérative mais moins importante avec taux d'HB souvent >7g/dl.

RQ :l'augmentation des besoins transfusionnels ou l'apparition d'une leucopénie ou thrombopénie associée à une SPM attirent l'attention vers l'existence d'un hypersplénisme ⇒ splénectomie.

2-l'électrophorèse de l'HB:

HBF= 30-60%.

HBA2= 2-5 %

HB A= 35- 68 %.

B THALASSEMIE HETEROZYGOTE

b-thalassemie hétérozygote = trait thalassemique = forme mineure

1-Clinique:

- Généralement asymptomatique, latente de découverte fortuite lors d'un bilan systématique.
- Rarement pâleur, asthénie avec à l'examen physique une splénomégalie palpable sous le gril costal.

2-Signes hématologiques :

A- hémogramme:

- Hb normale ou discrètement ↘ (10-13g/dl) ; parfois pseudopolyglobulie
- Microcytose :VGM<75fl (+++)

-Hypochromie peut se voir.

-Taux de réticulocytes normal.

RQ:Une pseudo -polyglobulie avec microcytose doit conduire à une étude de l'HB à l'électrophorèse car très évocatrice dans un contexte géographique précis.

B - frottis sanguin:

Hypochromie ;anisocytose , poikilocytose , peu ou pas cellules cibles parfois érythroblastose 1-2%.

C - Medulogramme: pas nécessaire.

D - Électrophorèse de l'HB:

- ↗ HBA2(>3.5%) cette augmentation peut être masquée par une carence en fer d'où la nécessité d'un contrôle après TRT martial de quelques semaines .
- HBF ↗ ou non (1-5%).

PRISE EN CHARGE DE LA ß THALASSEMIE

BUTS :

1- Augmenter l’espérance de vie des enfants.

2- Etablir un régime transfusionnel adéquat afin d’éviter les déformations morphologiques.

3- Prévention de la surcharge en fer par une chélation précoce.

MODALITES:

A) TRAITEMENT CONVENTIONEL:

1- TRANSFUSION SANGUINE.

2- CHELATION DU FER.

3- SPLENECTOMIE.

B) TRANSPLANTATION MEDULLAIRE ET AUTRES THERAPEUTIQUES D'AVENIR

1- TRANSFUSION SANGUINE:

- **OBJECTIFS**: Taux d'hémoglobine 09-11 gr / dl.

-**PRODUIT SANGUIN IDEAL**:
- Concentré érythrocytaire déleucocyté.
- Concentré de globules rouges humains(CGR).

- **CARACTERES**:
- Volume minimal (200 ml).
- Le contenu minimal en Hb = 45 gr.

-INDICATIONS :

-Forme majeure de thalassémie dès que le diagnostic a été établi avec HB < 7 gr / dl

(FORME INTERMEDIARE ECARTEE).

- Trouble de la croissance manifeste même si la taux d'Hb > 7 gr / dl.

- MODALITES:

- Patients phénotypes : ABO, Rh, KELL ,KIDD et DUFFY.
- Transfusion par du sang compatible en ABO , Rh et KELL après la recherche d'agglutinines irrégulières (afin d'éviter l'immunisation transfusionnelle).

MESURES D'HEMOVIGILANCE :

- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI).
- Epreuve de compatibilité au laboratoire.
- Contrôle immunologique au lit du malade (Test sur lame).

QUANTITE ET RYTHME DES TRANSFUSIONS :

- (4,5 ml X Kg) X (Hb souhaité – Hb du malade)
  toute les 3 – 4 Semaines
- Durée : en 2-3 heures.

COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS

Sérologie de l'hépatite B et C et HIV

CHELATION DU FER

- En pratique le traitement est mis en route après une année de transfusion

> voies d’administrations :

- Sous cutanée de longue durée.
- Intraveineuse.
- Intramusculaire (proscrite). Car risque d’abcès

> Voie recommandée:

Voie sous cutanée pendant 8-10 h

à l’aide d’un système portable à domicile

(plusieurs systèmes disponibles).

Modalités:

Nombreux produits capables de chélater le fer ferrique.

DEFEROXAMINE **(DESFERAL)**

- Forme un chélate stable et hydrosoluble
  (Ferrioxamine) Urines.

- **Demi-vie** = 20 MIN ++
- **Effets secondaire:**
  Locales si administrer par voie SC
  Neurosensoriels,
  Croissance ,
  Infection à Yersinia

Chélation orale: DEFERIPRONE

- Intéressante;susceptible de faire diminuer la ferritinemie chez patients

- Arthralgie,Arthrite,Agranulocytose
- **Inconvénient majeur** : incapacité à enrayer le développement de la fibrose hépatique même lorsque la teneur hépatique en fer diminue et administrer 3 fois par jour
- Utilisée depuis 1999, réservée aux patients ayant développé une intolérance ou une non compliance absolue à la déféroxamine

Le déférasirox (Exjade)

- le **déférasirox (DFX)** chélateur oral pour lequel les essais cliniques chez l'homme ont débuté il y a 10 ans.
- Avantage : administrer 1 fois/jour
- Effets indésirables, peu fréquents, ont été rapportes : tubulopathies rénales, cytolyses hépatiques sévères, ulcérations et hémorragies gastro-intestinales.

Surveillance:

> Estimation de la surcharge:= FERRITINEMIE:

- Tous les 03 mois
- Maintenue au dessous 1000mg/ml
- Interpréter en tenant compte de:

1) Etat hépatique.
2) Etat inflammatoire.
3) Proximité de la dernière transfusion sanguine.

Principales caractéristiques des 3 chélateurs du fer

	Déféroxamine (DFO) 20-60 mg/kg/j 5-7 j/semaine Desféral®	Défériprone (DFP) 50-100 mg/kg/j Ferriprox®	Déférasirox (DFX) 10-40 mg/kg/j Exjade®
Voie d'administration	SC, IV, IM	PO	PO
½ vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + Selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinémies	+++	++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer cardiaque et la FES	+	+++ (DFP et DFP+DFO > DFO)	+ (doses de 30 à 40 mg/kg/j)
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à Yersinia	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique

SPLENECTOMIE

Splénectomie:

>> INDIQUEE:

Hypersplénisme = consommation en concentre globulaire > 200-220 ml/kg/an

Hémoglobine moyenne :9- 11 gr /dl .

L'hypersplénisme :

- Apparaît en 06-08 ans d'évolution.
- Dépisté: ↗ des besoins transfusionnels d'année en année .
- leucopénie , thrombopénie

> Splénectomie totale est recommandée

>> Une pénicillinotherapie quotidienne et une vaccination anti-pneumococcique doivent être prescrites à tous les malades splénectomisés.

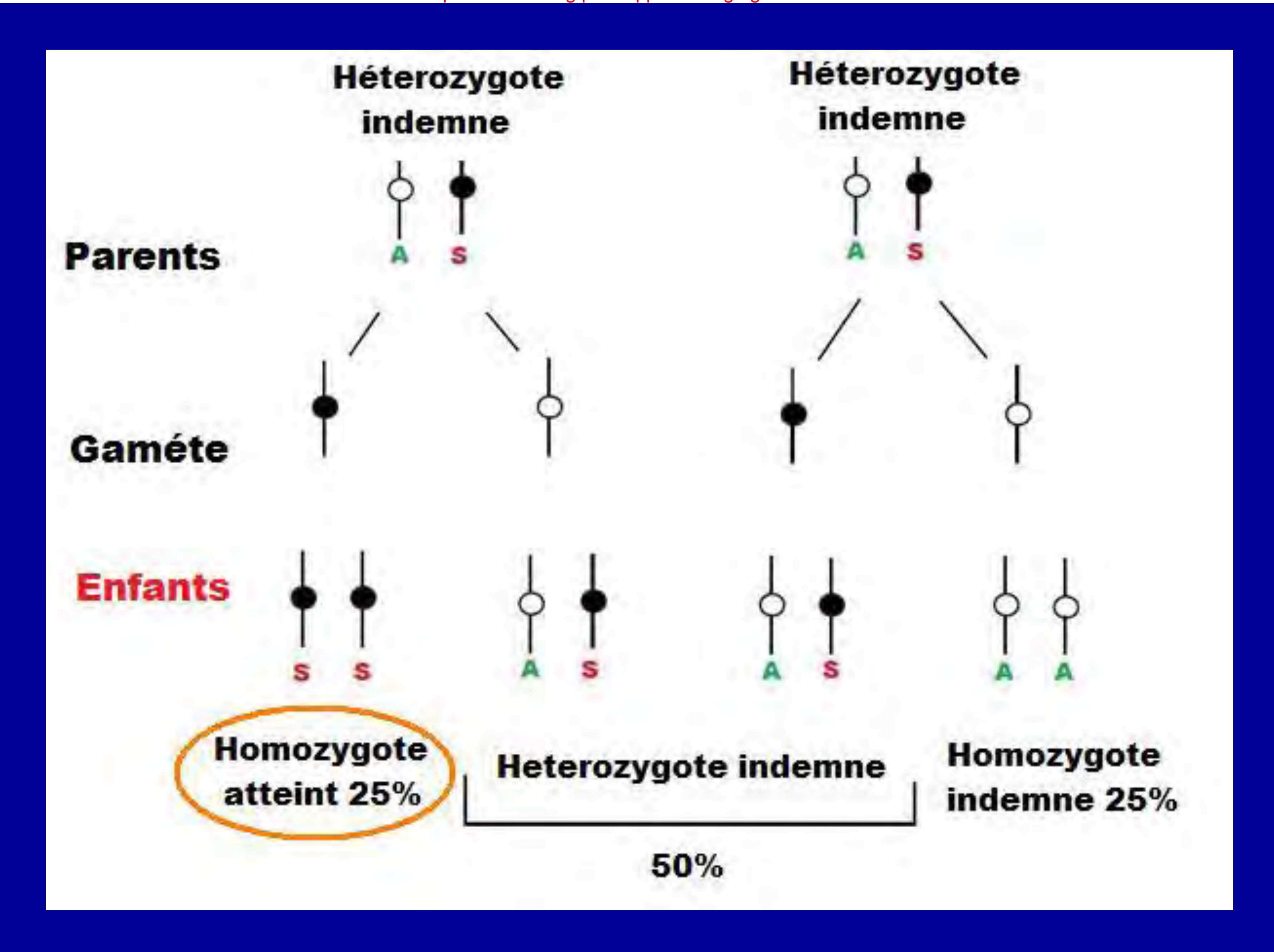
> une supplémentation systématique en acide folique à raison de 05mg/j indéfiniment poursuivie.

Drépanocytose



Définition

- Anémie hémolytique chronique congénitale
- Héréditaire autosomale récessive
- Anomalie qualitative de la structure de la chaine β de la globine
- Déformation des globules rouges qui prennent la forme en croissant ou en faucille


Héterozygote indemne
Héterozygote indemne
Parents
A
S
A
S
Gaméte
Enfants
S
S
A
S
A
S
A
A
Homozygote atteint 25%
Heterozygote indemne
50%
Homozygote indemne 25%

Epidémiologie

- La drépanocytose est l'anomalie de l'hémoglobine la plus fréquente.

- Elle est surtout répandue :continent africain, en Inde, en Arabie saoudite et au bord de la Méditerranée.

Physiopathologie

- La drépanocytose est une maladie autosomale récessive due à une mutation génique unique, ponctuelle, du gène β globine situé sur le chromosome 11.
- La mutation du 6 ème codon entraîne le remplacement de l'acide glutamique en position 6 par de la valine (Glu 6 Val).
- Hémoglobine qui en résulte appelée HbS
- HbS a comme caractéristique majeure de polymériser en situation désoxygénée, conduisant à la formation de fibres rigides déformant (en faucille), rigidifiant et lésant le GR drépanocytaire (hémolyse).

Clinique

- Triade d' ANEMIE HEMOLYTIQUE CHRONIQUE :

1. PALEUR *constante*
2. ICTERE CONJONCTIVAL *inconstant*
3. SPLENOMEGALIE.

   apparaît vers l' âge de 6 mois.

   reste palpable:6-8ans

   disparait par involution splénique.

   5-10% persiste > 10ANS

Biologie

- NFS:

Anémie normocytaire, normochrome régénérative

Hb 7- 9gr/dl

Hyperleucocytose est constante
Plaquettes : nles ou élevées
} entrainement medullaire

- Frottis sanguin: hématies falciformes
- Test d'Emmel et test d'Itano :test de falciformation

Electrophorèse de l'HB

%	Sujet Nl	SS	AS
HbS	0	80 - 96	35 - 45
HbA	97 - 98	0	55 - 60
HbF	<2	2 – 20	0
HbA2	2-3	2-3	2-3

Signes radiologiques

- Transparence des os des membres est diminuée.
- Amincissement des corticales diaphysaires
- Métaphyses, métatarsiens et métacarpiens élargies
- les os de la voute du crane sont épaissies (en poils de brosse)

Complications

Les principales complications aiguës sont :

- Aggravation de l'anémie
- Crises vaso-occlusives .
- Infections.

Aggravation de l'anémie

- Aggravation aiguë de l'anémie peut être fatale

- Peut survenir lors :

1-Séquestration splénique aiguë

Définie par :

- Augmentation de la taille de la rate de 2 cm.
- Chute d'au moins 2 points de l'Hb.
- Diminution des plaquettes.

Complications fréquentes et graves de l'enfant.

2-Erythroblastopénie

- Due à une infection par le **Parvovirus B19** :
  - Avec un tropisme pour la lignée érythroïde
  - Donnant Anémie **arégénérative** .

3-La carence aigue en folates

4-Hémolyse post-transfusionnelle

5-Nécrose médullaire :

- Crise vaso-occlusive hyperalgique généralisée.
- Pancytopénie .
- Augmentation des LDH .

Crises vaso-oclusives

- Dominent La symptomatologie.
- Douleurs +++
- La fièvre est inconstante.
- Spontanées (50%)
- Provoquées par un facteur entraînant une hypoxémie:

(infections, le froid, la fatigue , la fièvre , la déshydratation …)

- Peuvent survenir au niveau de nombreux organes

1- OSTÉOARTICULAIRES

Syndrome pieds-mains/ Dactylite:

- Nourrisson: 06mois-2ans
- Tuméfaction douloureuse de la face dorsale des pieds et/ou des mains

Crises douloureuses des os longs:

- Infarctus touchent préférentiellement le fémur et l'humérus
- Enfant plus de 03 ans ++
- Le gonflement et limitation de mobilité sont habituels mais rougeur et chaleur sont rares

cvo des os plats

- Sont exceptionnelles

2-Crises abdominales:

- Par des infarctus de la rate ou du mésentère.
- Tableau d'iléus paralytique

3-Thoraciques:

SYNDROME THORACIQUE AIGU

- Association :douleur, dyspnée, image pulmonaire radiographique anormale.
- Symptomatologie variable selon l'âge:

Avant 10 ans: la Fièvre et toux sont courantes.
Après 10ans: la douleur thoracique est plus fréquente.

4-Priapisme

- Rare chez l'enfant ,et fréquent à partir de l'adolescence.
- Peut être intermittent spontanément résolutif , mais invalidant par sa répétition .

CPC : fibrose définitive des corps caverneux , impuissance.

5- Cérébrales: les plus graves

- 6 à 10 % des malades drépanocytaires
- Age : tout âge
- Hémiplégie, monoplégie et convulsion sont les manifestations les plus fréquentes

Infections

- Age : Tout âge
- Fréquence : diminue avec l'âge
- Causes de morbidité et mortalité +++
- La sensibilité à l'infection est d'origine multifactorielle :asplénie, anomalies du complément…

1.Les pneumopathies: plus fréquentes

- Touchent surtout les petits enfants (1ere années de vie).

Germes: Pneumo ,Haemophilus …

2.Les méningites et les septicémies: les plus graves

Germes: Pneumo ,Salmonelles, BGN

3.Les ostéomyélites: à tout âge

Germes: Staph , Salmonelles.

Complications chroniques

Les complications chroniques sont plus volontiers observées chez les adolescents et les adultes que chez l'enfant.

1- Ulcères de jambe:

- Touchent les chevilles, et favorisés par les traumatismes
- Responsables de douleurs et de gêne fonctionnelle .
- peuvent se compliquer d'infections et d'ankylose articulaire.

2-Nécroses osseuses:

- les hanches et les épaules ++++
- Responsables de douleurs et de gêne fonctionnelle (ex: boiterie..)
- Une ostéonécrose de la tête fémorale est rarement diagnostiquée chez l'enfant.
- **IRM** précise l'étendue de la nécrose.

4-Complications rénales

- 10% des patients évoluent vers l'insuffisance rénale chronique secondaire:
  - Ischémie chronique
  - Infections.

5-Complications pulmonaires:

Poumon drépanocytaire

- Insuffisance Respiratoire chronique et HTAP secondaire à l'infarctus et aux infections pulmonaires répétées

6-Complications hépatobiliaires

La **lithiase biliaire:**

- Fréquence: ++
- Suspectée devant une douleur de l'HCD.
- Dgc : échographie abdominale.
- TRT: cholécystectomie de toute lithiase symptomatique.

DIAGNOSTIC PRENATAL

➢ Biopsie de trophoblaste :

- Prélèvement des villosités choriales par voie transabdominale.
- Au 1ier trimestre de la Grossesse à partir de la **11e SA**.

➢ Amniocentèse:

- réalisée à partir du 2ème trimestre de la grossesse, après **15 SA**

Traitement de la drépanocytose

- Traitement spécifique
- Traitement des complications
- Mesures préventives

Traitement spécifique

1/ Transfusion sanguine:

- Anemie est bien tolérée
- Le taux moyen de l'Hb des drépanocytaires est de 9g/dl
- Transfusion ponctuelle par culots globulaires phénotypés, filtrés en respectant les règles de transfusion
- Indications : toutes les situations ou il existe une diminution du taux d'Hb (< 6g/l)
  - Accentuation de hémolyse lors d'un épisode infectieux ou crise douloureuse
  - Séquestration splénique aigue
  - Infection à parvovirusB19:
  - érythroblastopénie + réticulocytopénique.

2/ Echange transfusionnel

3/ Hydroxyurée (hydréa)

- Entraîne une myélosuppression, ce qui favorise la réactivation de la production de HbF
- l'HbF érythrocytaire inhibe la polymérisation de l'HbS .
- Surveillance hématologique stricte.
- Risque d'infertilité chez le garçon et risque leucéminogene.

4/Transplantation médullaire allogénique

- Seul traitement curatif de la drépanocytose.
- But : remplacer de façon définitive les cellules hématopoïétiques par celles d'un donneur dans la fratrie HLA compatible
- Taux de survie:94% ,guérison: 84%, échec:10%

Traitement des complications

1/Crises vaso-occlusives

- Hyperhydratation : 3 l/m2/j
- Oxygénothérapie
- Transfusion sanguine: n'est pas systématique
- Antalgiques:
  Paracétamol , Ibuprophène , Codéine

Si persistance ou d'emblée intense (hospitalisation)
Si la douleur ne céde pas :morphine

2/Traitement de l'infection:

Antibiothérapie

Mesures préventives

- Hyperhydratation

- Prévention du risque infectieux:

  Antibioprophylaxie

Peni V Phenoxyméthylpénicilline :50000 UI/kg/j 2 à 3 prises

  vaccination

Anti-pneumococcique, anti-haemophilus , anti-hepatite Antiméningococcique et anti grippal est conseillée

- Supplémentation en acide folique:

Tout au long de l'évolution de la maladie

1- 2 cp 5mg 15jours/ mois